






5-Ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-1,2,4-triazolone

Patent number: DE3443820
Publication date: 1985-06-20
Inventor: MADDING GARY D (US)
Applicant: BRISTOL MYERS CO (US)
Classification:
- **international:** C07D249/12; C07C133/00
- **european:** C07D249/12
Application number: DE19843443820 19841130
Priority number(s): US19830556727 19831130

Also published as:

 NL8403635 (A)
 JP60132969 (A)
 GB2185983 (A)
 GB2150567 (A)
 FR2555582 (A1)

more >>

[Report a data error here](#)

Abstract not available for DE3443820

Abstract of corresponding document: **GB2150567**

The title compound is prepared by the following route: (R = alkyl; Y = halogen, alkoxy; X = anion).

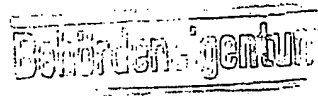
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑳ Aktenzeichen: P 34 43 820.3
㉔ Anmeldetag: 30. 11. 84
㉕ Offenlegungstag: 20. 6. 85



DE 3443820 A1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1
30.11.83 US 556 727

⑦1 Anmelder:
Bristol-Myers Co., New York, N.Y., US

⑦4 Vertreter:
Kinzebach, W., Dipl.-Chem. Dr.phil., Pat.-Anw., 8000
München

⑦2 Erfinder:
Madding, Gary D., Evansville, Ind., US

⑤4 Verfahren zur Herstellung von 5-Ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3-(4H)-on, Zwischenprodukt und
Verfahren zu dessen Herstellung

Es wird eine verbesserte Arbeitsweise zur Herstellung von
5-Ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-1,2,4-triazolon vorgeschlagen.
Diese Verbindung ist ein brauchbares Zwischenprodukt zur
Synthese anti-depressiver 1,2,4-Triazolone, insbesondere
dem als Nefazodon bekannten 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-
piperazinyl]propyl]-5-ethyl -4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-
triazol-3(4H)-on. Das Verfahren ist kürzer als das bisherige
Verfahren und liefert höhere Ausbeuten, und die Aus-
gangsmaterialien sind billig und leicht zugänglich.

DE 3443820 A1

M/25 251

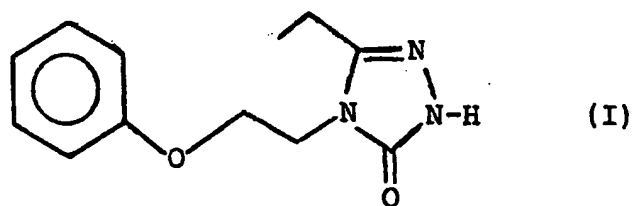
1

5

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 10 1. Verfahren zur Herstellung von 5-Ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (I):

15



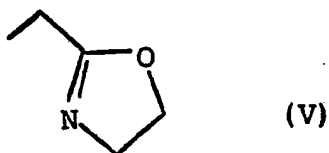
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,

20

daß man in aufeinanderfolgenden Stufen:

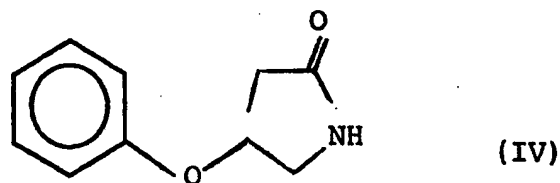
- a) Phenol mit 2-Ethyl-2-oxazolin (V)

25



umsetzt, um N-(2-Phenoxyethyl)propionamid (IV)

30

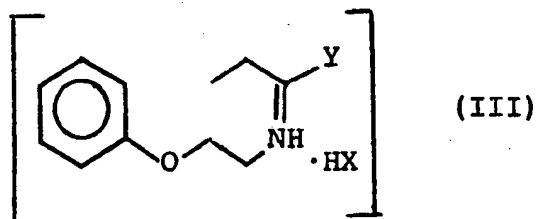


35

zu erhalten;

M/25 251

- b) die funktionelle Amidgruppe der Verbindung (IV) aktiviert, indem man die Verbindung (IV) mit einem Amid-Aktivierungsmittel, insbesondere Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphoroxychlorid, Phosgen oder Dimethylsulfat, umsetzt, um ein Imidoylhalogenid- oder Esterzwischenprodukt der Formel (III) herzustellen,



worin y vorzugsweise ein Halogenatom oder eine Alkoxygruppe bedeutet und worin x für ein Anion steht, das sich aus der Umsetzung zwischen dem Amid-Aktivierungsmittel und Verbindung (IV) ergibt;

- c) das Produkt von Stufe b ohne Isolierung der Verbindung (III) mit einem Carbazatester der Formel H_2NNHCO_2R umsetzt,

worin:

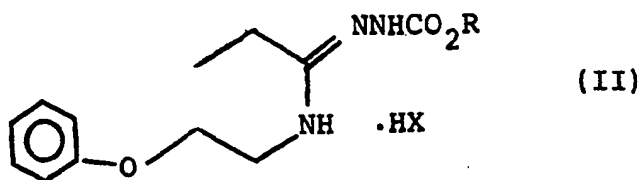
R für niedriges (C_1 - C_4) Alkyl steht und X ein Anion darstellt, das im allgemeinen dem Anion des Amid-Aktivierungsmittels von Stufe b entspricht,

um ein Alkyl [1-[(2-Phenoxyethyl)amino]propyliden]hydrazincarboxylat-Säureadditionssalz (II)

M/25 251

1

5



worin R und X die unmittelbar zuvor genannten Bedeutungen besitzen,

10

zu erhalten; und

- d) Verbindung (II) durch geeignete Wärmebehandlung der Verbindung (II) in der Form ihrer freien Base in Verbindung (I) überführt.

15

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Amid-Aktivierungsmittel in Stufe b) Phosgen ist.

20

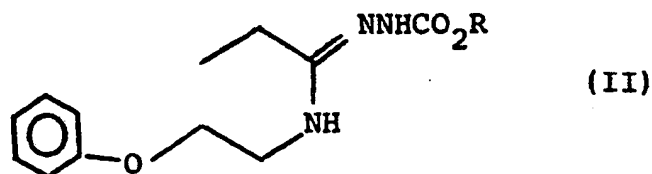
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Amid-Aktivierungsmittel in Stufe b) Phosphoroxychlorid ist.

25

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Wärmebehandlung der Stufe d) die freie Base der Verbindung (II) in einem geeigneten, inerten organischen Lösungsmittel am Rückfluß kocht.

5. Verbindungen der Formel (II)

30



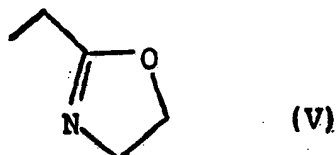
35

worin R für niedriges (C_1 - C_4)-Alkyl steht und deren Säureadditionssalze.

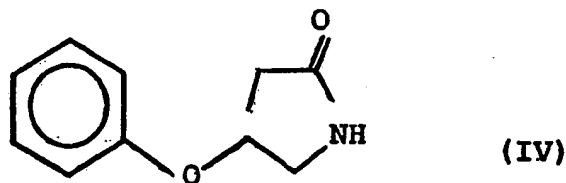
1 M/25 251

- 5 6. Methyl[1-[(2-Phenoxyethyl)amino]propyliden]hydrazin-
carboxylat und dessen Säureadditionssalze.
7. Verbindung der Formel (II), Methyl[1-[(2-Phenoxyethyl)
amino]propyliden]hydrazincarboxylat-Hydrochlorid.
- 10 8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach den
Ansprüchen 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man
in aufeinanderfolgenden Stufen:

15 a) Phenol mit 2-Ethyl-2-oxazolin (V)



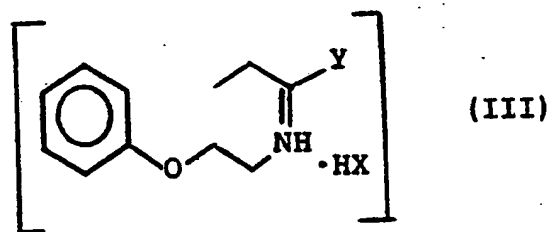
20 umgesetzt, um N-(2-Phenoxyethyl)propionamid (IV)



25 zu erhalten;

- 30 b) die funktionelle Amidgruppe der Verbindung (IV)
aktiviert, indem man die Verbindung (IV) mit
einem Amid-Aktivierungsmittel, insbesondere
Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphorox-
chlorid, Phosgen oder Dimethylsulfat, umsetzt,
35 um ein Imidoylhalogenid- oder Esterzwischenprodukt
der Formel (III)

M/25 251

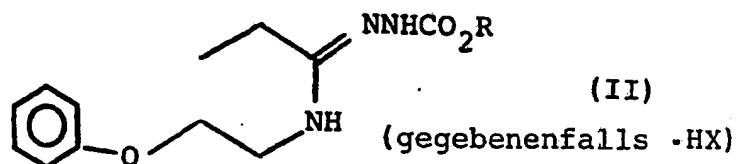


herzustellen; und

- c) das Produkt von Stufe b ohne Isolierung der Verbindung (III) mit einem Carbazatester der Formel H_2NNHCO_2R umsetzt,

worin:

R für niedriges (C_1 - C_4) Alkyl steht und X ein Anion darstellt, das im allgemeinen dem Anion des Amid-Aktivierungsmittels von Stufe b entspricht, um das Alkyl [1-[(2-Phenoxyethyl)amino]propyliden]hydrazincarboxylat (Säureadditionssalz) der allgemeinen Formel (II) zu erhalten:



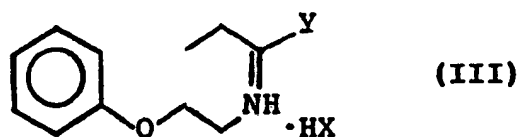
worin R und X die unmittelbar zuvor genannten Bedeutungen besitzen.

M/25 251

1

5 9. Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

10



worin

15

Y ein Halogenatom oder einen Alkoxyrest mit insbesondere 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und am bevorzugsten mit 1 Kohlenstoffatom bedeutet, und

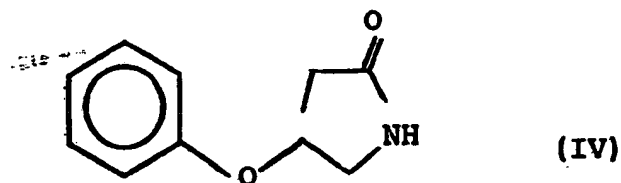
20

X für ein Anion steht, das sich z.B. aus der Umsetzung zwischen dem im Anspruch 1 erwähnten Amid-Aktivierungsmittel und der zuvor genannten Verbindung (IV) ergibt.

25

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel (IV)

30



35

M/25 251

1

5

10

15

20

25

30

35

welche man gegebenenfalls durch Umsetzung von 2-Ethyl-
2-oxazolin (V) mit Phenol erhält, mit einem Amid-Ak-
tivierungsmittel, insbesondere Thionylchlorid, Thionyl-
bromid, Phosphoroxychlorid, Phosgen oder Dimethylsul-
fat, zu einem Imidoylhalogenid- oder Esterprodukt
umsetzt und die erhaltene Verbindung der allgemeinen
Formel (III) gewünschtenfalls auf übliche Weise isoliert.

PROF. DR. DR. J. REITSTÖTTER DR. WERNER KINZEBACH

DR. ING. WOLFRAM BÜNTE (1936-1976)

3443820

- 8 -

REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER
POSTFACH 780, D-8000 MÜNCHEN 43

PATENTANWÄLTE
ZUGELASSENE VERTRETER BEIM
EUROPÄISCHEN PATENTAMT
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

TELEFON: (089) 2 71 65 63
CABLES: PATMONDIAL MÜNCHEN
TELEX: 05215208 ISAR D
TELEKOP: (089) 271 60 63 (GR. II + III)
BAUERSTRASSE 22, D-8000 MÜNCHEN 40

München, den 30.11.1984

UNSERE AKTE: M/25 251
OUR REF:

BETREFF:
RE

Bristol-Myers Company
345 Park Avenue
New York, N.Y. 10154
USA

Verfahren zur Herstellung von 5-Ethyl-4-
(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3-(4H)-on,
Zwischenprodukt und Verfahren zu dessen
Herstellung

10



20



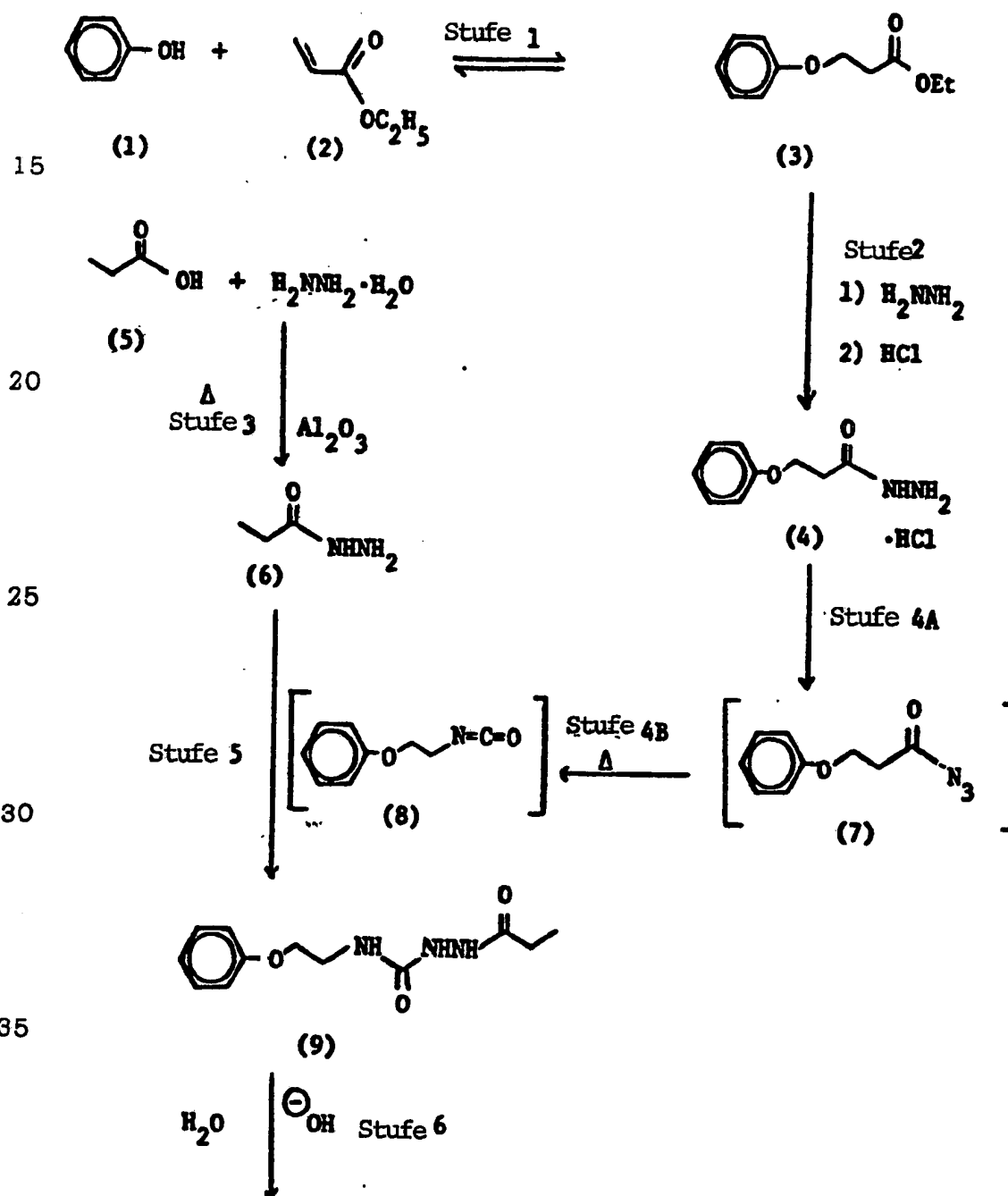
bezeichnet, verwendet wird.

30 Das vorliegende Zwischenprodukt, nämlich das 5-Ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-1,2,4-triazolon der Formel (I) ist auch als MJ 14814 bekannt, und seine Synthese, die derzeit durchgeführt wird, ist in der deutschen Patentanmeldung P 34 23 898.0 der Anmelderin, eingereicht am 28.06.1984, 35 entsprechend der US-Patentanmeldung SN 06/509,266 der Anmelderin, im Beispiel 5 beschrieben. Dieser Synthese-

- 5 weg ist in nachstehendem Schema 1 dargestellt. Aus Ausbeute-Berechnungen der einzelnen Stufen des Beispiels 5 der anhängigen Patentanmeldung wird eine Gesamtausbeute von 33 % für das Schema 1 vorhergesagt.

10

Schema 1



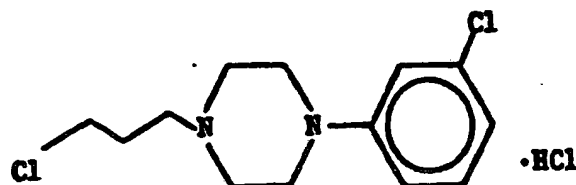
M/25 251

1

- 5 Wie dem Schema 1 zu entnehmen ist, geht die Herstellung der Verbindung MJ 14814 aus von Phenol und Ethylacrylat, das ein sehr unangenehmes Material mit hohem Dampfdruck ist. Diese Arbeitsweise wurde mit Erfolg auf größeren Maßstab übertragen und wiederholt angewendet, wobei man, bezogen auf das Phenol, die Verbindung MJ 14814 in einer 25 bis 30%-igen Gesamtausbeute erhielt.

- Die Verbindung MJ 14814 wird, wie in der obigen Patentanmeldung beschrieben, in das anti-depressive Mittel Nefazodon (MJ 13754) überführt. Diese Überführung umfaßt die Reaktion der Verbindung MJ 14814 mit 1-(3-Chlorphenyl)-4-(3-chlorpropyl)piperazinhydrochlorid (10)

20



(10)

25

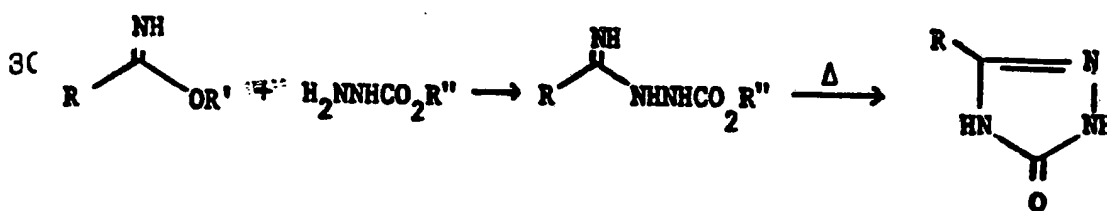
Die Herstellung der Verbindung MJ 14814 über das Schema 1 umfaßt 6 Stufen und 4 isolierte Zwischenprodukte, von denen 2 Flüssigkeiten sind, welche eine Reinigung durch Vakuumdestillation erfordern.

30

- Im Gegensatz hierzu umfaßt das hier beschriebene Verfahren vier Schritte, welche nur drei isolierte Zwischenprodukte einschließen, bei denen es sich stets um Festkörper handelt. Hierbei erzielt man eine Gesamtausbeute an Verbindung MJ 14814 von 40 - 55 %, basierend auf Phenol.

- 5 Im Vergleich hierzu handelt es sich bei der Methode der früheren Anmeldung gemäß Schema 1, um ein längeres Verfahren, welches mehr Arbeit erfordert und die Verbindung MJ 14814 im wesentlich niedrigerer Ausbeute liefert.
- 10 Die nachfolgenden Druckschriften betreffen die einzelnen Stufen der hier beschriebenen Arbeitsweise.
1. Dow Technical Bulletin "Developmental 2-Ethyl-2-Oxazoline XAS-1454 Ethyloxazoline: An Intermediate for Aminoethylation". Diese Druckschrift beschreibt die Synthese von N-(2-Phenoxyethyl)propionamid, einer im vorliegenden Verfahren verwendeten Zwischenverbindung.
 2. W. Reid and A. Czack, Ann. 676, Seiten 121 - 129 (1964). Diese Druckschrift betrifft die Reaktion von Imidoylethern mit Ethylcarbazat, wobei man Amidrazone erhält, die dann beim weiteren Erhitzen zu 1,2,4-Triazolen cyclisieren, wie nachstehend in Schema 2 dargestellt ist.

Schema 2



R'' = Ethyl

M/25 251

1

5 Die Druckschrift offenbart jedoch nicht die Verwendung von N-substituierten Imidoylethern, die erforderlich wären, um ein _____ N-substituiertes Triazolons zu erhalten.

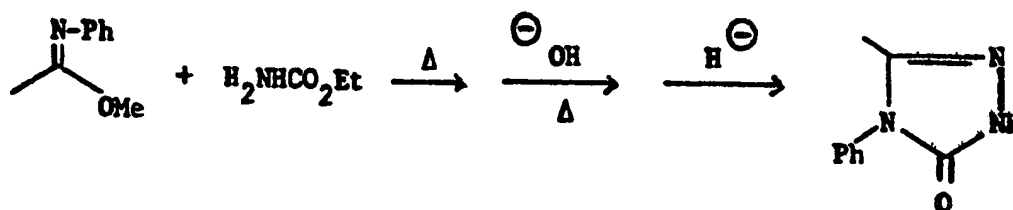
3. M. Pesson et al, Bull. Soc. Chim. FR. Seiten 1367 - 71
10 (1982).

Diese Druckschrift berichtet von einer Synthese mit sehr geringer Ausbeute (0,3 %) eines Triazolons mit dem gewünschten Substitutionsschema über das nachstehend in Schema 3 dargestellte Verfahren

15

Schema 3

20



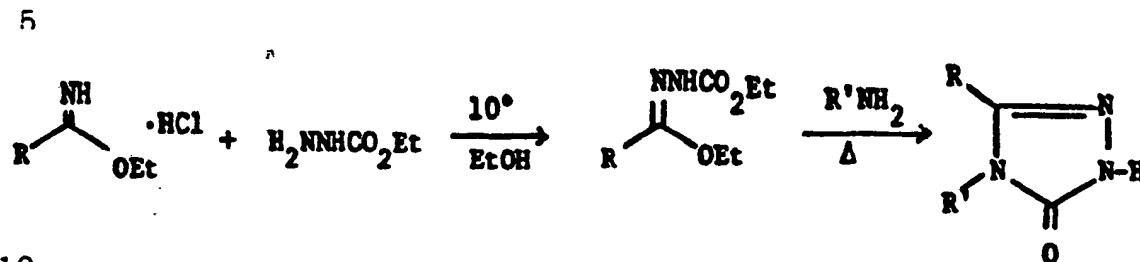
0,3 % Aus-
beute

25

Die Autoren stellen fest, daß Imidoylether von sekundären Aminen schwierig herzustellen seien (Seite 1364, unten, 2. Spalte). Pesson et al offenbart allerdings die Herstellung eines Triazolons mit dem gewünschten Substitutionsmuster, jedoch über eine Synthese, die als Schema 4 dargestellt ist und die von der vorliegenden Arbeitsweise verschieden ist. Die Synthese der Druckschrift beginnt bei einem Imidoylether eines primären Amids und führt zu einem Carbethoxyhydrazon-Zwischenprodukt, das dann mit einem primären Amin umgesetzt wird.

35

Schema 4



Es ist festzustellen, daß das Carbazat im Schema 4 die Iminfunktionen ersetzt, was ein anderes Merkmal darstellt, welches das erfindungsgemäße Verfahren vom Stand der Technik unterscheidet.

Pesson et al offenbart auch, daß Thioamide reaktiver sind als Amide, und bei der Reaktion mit Carbazat zu N-substituierten Amidrazonen führen. Wenn es sich jedoch beim N-Substituenten um Alkyl handelt, so wie das beim erfindungsgemäßen Verfahren erforderlich ist, wurde keine Reaktion mit dem Ethylcarbazat beobachtet. Schließlich lehrt Pesson et al die Aktivierung eines Thiobenzamids mit Dimethylsulfat, gefolgt von der Reaktion mit Carbazat, um das Triazolonprodukt zu ergeben. Auch hier gibt es wiederum keine Offenbarung bezüglich der Aktivierung von Alkylcarbonsäurethioamiden, was eine strukturelle Voraussetzung der erfindungsgemäßen Arbeitsweise ist.

Nach alledem beschreiben die Druckschriften 2 und 3 im wesentlichen Reaktionen bestimmter Amidderivate mit Carbazatestern, um schließlich Triazolon-Produkte zu ergeben, wobei jedoch Unterschiede zu den Strukturbeziehungen des durch die erfindungsgemäße Arbeitsweise hergestellten Produkts bestehen.

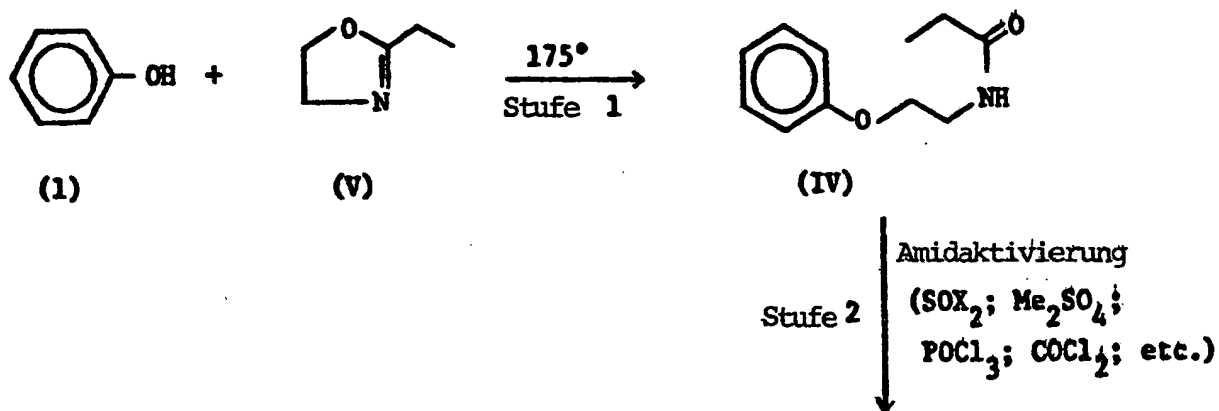
1 M/25 251

- 5 Die Erfindung betrifft eine verbesserte, synthetische
Arbeitsweise, welche auf die Herstellung der brauchbaren
chemischen Zwischenverbindung 5-Ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-
1,2,4-triazolon auf großem Maßstab übertragen werden kann.
Das vorliegende Verfahren geht aus von Phenol und
10 2-Ethyl-2-oxazolin, d.h. Rohmaterialien, welche billig
und leicht zugänglich sind. Die vorliegende verbesserte
Arbeitsweise ist in wirtschaftlicher Hinsicht im Hinblick
auf Material und Arbeitskosten vorteilhaft, da sie
weniger Zeit in Anspruch nimmt, weniger Zwischenprodukt-
15 isolierungen umfaßt und eine höhere Produktausbeute
liefert.

Das nachfolgende Fließschema, Schema 5, erläutert die
Herstellung der Verbindung MJ 14814 aus den leicht er-
20 hältlichen Ausgangsmaterialien unter Verwendung der
erfindungsgemäßen Arbeitsweise.

Schema 5

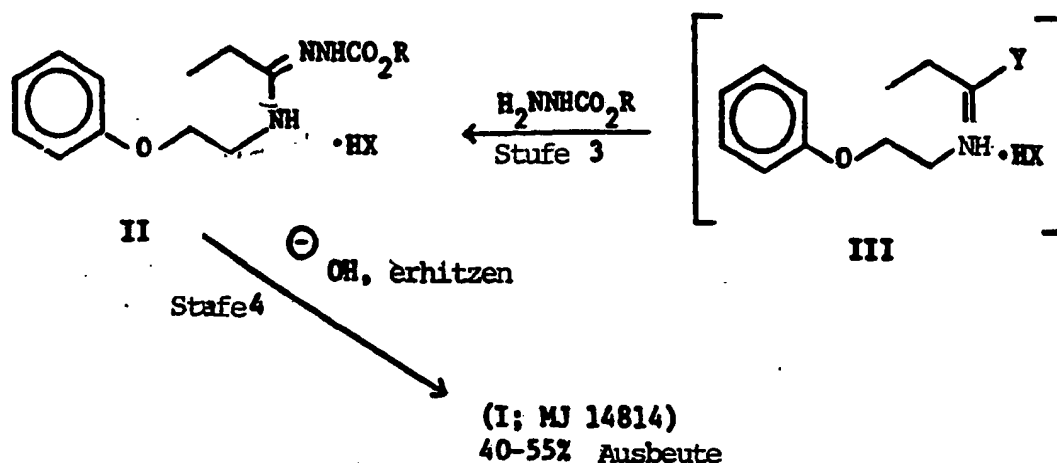
25



35

M/25 251

1



- 15 Im Schema 5 steht R für C₁₋₄-Alkyl, X bedeutet Cl, Br, oder SO₄, Y steht für Cl, Br oder OR, und die Amid-aktivierung erfolgt durch Bildung eines reaktiven Imido-
- 20 SOCl₂, SOBr₂, POCl₃, Dimethylsulfat oder Phosgen.

Die Stufe 1 des zuvor dargestellten Schemas umfaßt die Reaktion von Phenol (1) mit 2-Ethyl-2-oxazolin (V), um die Zwischenverbindung N-(2-Phenoxyethyl)propionamid (IV) zu ergeben. Die Ausgangsmaterialien der Stufe 1 sind im Handel erhältlich. In der Stufe 2 wird die Aktivierung des Amids (IV) durch Behandlung der Verbindung (IV) mit einem Amid-Aktivierungsmittel, beispielsweise Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphoroxychlorid, Phosgen oder Dimethylsulfat erzielt, um ein Imido-ylhalogenid oder ein Esterzwischenprodukt (III) zu ergeben. Die bevorzugten Mittel sind Phosgen oder Phosphoroxychlorid. Das Zwischenprodukt (III) wird nicht isoliert, man läßt es jedoch in Stufe 3 mit einem Alkylcarbazat der Formel H₂NNHCO₂R, worin R bevorzugt für Methyl steht, reagieren, um den neuen Triazolonvorläufer (II) zu bilden. In der

1

- 5 Stufe 4 wird das Hydrazincarboxylat-Säureadditionssalz (II) in seine Basenform überführt und durch Erhitzen zum gewünschten Triazolonprodukt (I) überführt.

- 10 Diese verbesserte, vierstufige Arbeitsweise umfaßt die Isolierung von nur zwei Zwischenprodukten (IV und II) zusätzlich zur Zielverbindung (I). Im Vergleich hierzu umfaßt die derzeit angewendete Arbeitsweise 6 Stufen und die Isolierung von vier Zwischenprodukten, von denen zwei Flüssigkeiten sind und Reinigung durch Vakuum-
- 15 destillation erfordern. Der geringere Arbeitsanfall beim Handhaben der Zwischenprodukte im erfindungsgemäßen Verfahren führt zu einer wesentlichen Verringerung der Laborkosten bei der Herstellung.
- 20 Die Synthese der Verbindung MJ 14814 gemäß der verbesserten Arbeitsweise wird vorzugsweise als eine Serie von vier Stufen durchgeführt, welche ausgehend von den einfachsten Ausgangsmaterialien (Phenol, 2-Ethylloxazolin) zum Produkt MJ 14814 läuft. Die Stufen des Verfahrens
- 25 sind wie folgt:

- (1) Zugabe von 2-Ethyl-2-oxazolin zu heißem (150°C) Phenol und weiteres Erhitzen auf ungefähr 175°C während weiterer 16 Stunden. Dann wird das Öl
- 30 in Wasser abgeschreckt, um in einer Ausbeute von angenähert 90 % das N-(2-Phenoxyethyl)propionamid (IV) zu ergeben.
- (2) Zugabe von Phosgen oder Phosphoroxychlorid zu einer
- 35 Lösung von Verbindung (IV), welche eine katalytische Menge an Imidazol in Methylenchlorid enthält, um eine

M/25 251

1

5 Lösung des Zwischenprodukts Imidoylechlorid-
Hydrochlorid (III) zu ergeben.

(3) Behandeln der Lösung der Verbindung (III) mit
einer Lösung eines Alkylcarbazats, um in einer
10 Ausbeute von ungefähr 75 % das [1-[(2-Phenoxy-
ethyl)amino]propyliden]-hydrazincarboxylat-
Hydrochlorid (II) zu ergeben.

(4) Erhitzen der freien Basenform von Verbindung (II),
15 welche von der Behandlung der Verbindung (II) mit
einem Basifizierungsmittel herrührt, mehrere
Stunden lang in Lösung, wobei die Verbindung (I) in einer
Ausbeute von ungefähr 75 % anfällt.

20 Beschreibung spezifischer Ausführungsformen

Das erfindungsgemäße Verfahren wird noch ausführlicher
durch die nachstehenden Beispiele erläutert, welche be-
vorzugte Ausführungsformen der nachstehend beschriebenen
25 Verfahrensstufen darstellen. Diese Beispiele sollten
jedoch nicht in den Umfang der vorliegenden Erfindung
einschränkender Weise interpretiert werden. In den
nachstehenden Beispielen, welche zur Erläuterung der
vorstehenden Arbeitsweisen dienen, sind die Temperaturen
30 - wie zuvor - in °C ausgedrückt. Die Schmelzpunkte sind
nicht korrigiert. Die Charakteristiken der kernmagnetischen
Resonanzspektren (NMR) beziehen sich auf chemische
Verschiebungen (δ), ausgedrückt als parts per million
(ppm) gegen Tetrametylsilan (TMS) als Standard. Die
35 für die verschiedenen Verschiebungen der H NMR-Spektral-

21
19

5 daten aufgeführten relativen Flächen entsprechen der Anzahl der Wasserstoffatome eines speziellen funktionellen Typs im Molekül. Die Art der Verschiebungen hinsichtlich Multiplizität ist ausgedrückt als breites Singulett (bs), Doublett (d), Triplett (t), Quartett (q) oder Multiplett (m). Die verwendeten Abkürzungen bedeuten DMSO-d₆ (Deuterodimethylsulfoxid), CDCl₃ (Deuterochloroform) und sind im übrigen gebräuchliche Abkürzungen. Die Infrarot (IR)-Spektraldaten umfassen lediglich Absorptionswellenzahlen (cm⁻¹), welche einen Wert zur Identifizierung funktioneller Gruppen haben. Die IR-Bestimmungen wurden unter Verwendung von Kaliumbromid (KBr) als Verdünnungsmittel durchgeführt. Die Elementaranalysen sind in Gew.-% angegeben.

20

Beispiel 1

Methylcarbazat

25

Eine alternative Bezeichnung für diese im Handel erhältliche Chemikalie ist Methylhydrazincarboxylat. Methylcarbazat kann auch synthetisiert werden, indem man 85 %-iges Hydrazinhydrat (58,5 g, 1,00 Mol) unter Rühren zu Dimethylcarbonat (90,0 g, 1,00 Mol) im Verlaufe von 10 Minuten zusetzt. Die Mischung erwärmt sich schnell auf 64°C und wird klar. Man rührt die Lösung weitere 15 Minuten und entfernt flüchtige Materialien bei 70°C im Vakuum. Beim Kühlen festigt sich der Rückstand. Man sammelt ihn auf einen Filter

35

12
20

M/25 251

1

5 und erhält nach dem Trocknen in der Luft 69,3 g (76,9 %) weißen Feststoff mit Schmelzpunkt 69,5 - 71,5°C.

10 Beispiel 2

N-(2-Phenoxyethyl)propionamid (IV)

15 Man erhitzt Phenol (13,1 Mol) auf 150°C und rührt unter N₂, während man im Verlauf von 1 Stunde 2-Ethyl-2-oxazolin (12,2 Mol) zugibt. Die Mischung wird auf 175 ± 3°C erwärmt. Nach 16 stündigem Erhitzen kühlt man das Öl auf ungefähr 140°C ab und gießt es dann unter heftigem Rühren in Wasser (12 l). Die Mischung wird gerührt und gekühlt und bei ungefähr 20 25°C mit kristallinem Amidprodukt beimpft. Das Material verfestigt sich und die überstehende Flüssigkeit wird dekantiert. Der zurückgebliebene Feststoff wird mit 17 l heißem (85°C) Wasser gerührt. Man kühlt die Mischung auf 25°C ab, impft mit dem Amidprodukt an 25 und kühlt die Mischung. Der erhaltene körnige Feststoff wird auf einem Filter gesammelt, mit mehreren Anteilen Wasser gespült und an der Luft zur Trocknung belassen. Auf diese Weise erhält man eine 22%-ige Ausbeute an Material mit Schmelzpunkt 61,5 - 64°C.

30

1 M/25 251

¹³
215 Beispiel 3

A. Methyl-[1-[(2-phenoxyethyl)aminol]propyliden]-hydrazin-carboxylat-Hydrochlorid (II)

10 Man gibt im Verlauf von 1 Stunde unter Kühlen, so
daß die Temperatur nicht auf über 25°C ansteigt,
Phosgen (57,4 g, 0,58 Mol) zu einer Lösung von
N-(2-Phenoxyethyl)propionamid (IV, 112,0 g, 0,58 Mol)
und Imidazol (0,4 g, 0,006 Mol) in 450 ml Methylen-
15 chlorid. Die Reaktionslösung wird dann weitere
2,5 Stunden bei 25°C gerührt. Man rührt eine Lösung
von Methylcarbazat (52,5 g, 0,58 Mol) in 500 ml
Methylenchlorid 15 Minuten lang über 25 g Molekular-
sieb und filtriert dann die Lösung. Das Hydrat wird
20 im Verlauf von 0,5 Stunden unter N₂ zur Amid/Phosgen-
lösung zugegeben, während man auf 15 bis 20°C kühlt.
Es bildet sich ein voluminöser Niederschlag, und die
Mischung wird unter N₂ bei 25°C gerührt. Nach einer
Gesamtrührzeit von 16 Stunden filtriert man die
25 Mischung, um einen Feststoff zu isolieren. Der Fest-
stoff wird in 750 ml Methylenchlorid 15 Minuten lang
gerührt, erneut filtriert und dann im Vakuum
2 Stunden bei 65°C getrocknet, um 135 g (77%) weißen
Feststoff mit Schmelzpunkt 150 bis 154°C zu ergeben.
30 Umkristallisation des Produkts aus Isopropanol ergibt
analytisch reines Material mit Schmelzpunkt 157 bis
159°C.

Analyse für C₁₃H₁₉N₃O₃ · HCl

35

| | C | H | N | Cl |
|------------|-------|------|-------|-------|
| gerechnet: | 51,74 | 6,68 | 13,92 | 11,75 |
| gefunden: | 51,73 | 6,76 | 13,94 | 11,78 |

1 M/25 251

¹⁴
22

5 NMR(DMSO-d₆): 1,15 (3,t [7,5 Hz]), 1,28 (3,t [7,5 Hz]),
2,74 (2,m), 3,66 (3,s), 3,70 (3,s),
3,81 (2,m) 4,19 (2,m), 6,98 (3,m),
7,31 (2,m), 9,67 (3,bt [6,8 Hz]),
10,04 (3, bs), 10,40 (3, bs), 10,90 (3,bs),
10 11,72 (3,bs).

IR (KBr): 695, 755, 1250, 1270, 1500, 1585, 1600,
1670, 1745 und 2900 cm⁻¹.

15 Bei entsprechender Modifikation der obigen Arbeitsweise
(A) kann man Thionylchlorid, Thionylbromid, Dimethyl-
sulfat oder andere Amid-Aktivierungsmittel anstelle von
Phosgen einsetzen. Man kann auch eine etwas andere
Arbeitsweise (B) gebrauchen.

20

B. Methyl[1-[(2-Phenoxyethyl)amino]propyliden]-hydrazin-
carboxylat (II, Basenform)

25

Man gibt langsam unter Rühren und unter Stickstoff
Phosphoroxychlorid (53,0 g, 0,346 Mol) zu einer Lösung
von N-(2-Phenoxyethyl)propionamid (IV, 100,0 g, 0,518 Mol)
in 200 ml Methylenchlorid. Diese Lösung wird 4 Stunden
30 lang gerührt und dann wird eine Lösung (über Molekular-
sieb 4A) getrocknet) von Methylcarbazat (46,4 g, 0,518
Mol) in 600 ml Methylenchlorid zur gerührten Lösung
im Verlauf von 0,5 Stunden zugesetzt. Die erhaltene
Mischung wird gerührt und 18 Stunden unter Stickstoff
35 gelinde am Rückfluß kochen gelassen. Dann rührt man die
Mischung mit 1,0 l Eiswasser. Die Schichten werden ge-

M/25 251

1

5 trennt und die wässrigen Schichten werden mit zusätz-
sätzlichen 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Man
macht die wässrige Schicht mit wässrigem Natriumhydroxid
basisch (pH 12). Das führt zur Ausfällung der freien
10 Basenform der Verbindung (II), welche durch Filtrieren
gesammelt, mit Wasser gewaschen und an der Luft
getrocknet wird, wobei man 65,8 g Produkt mit Schmelz-
punkt 97 - 99°C erhält.

Analyse für $C_{13}H_{19}N_3O_3$:

15

| | C | H | N |
|------------|-------|------|-------|
| berechnet: | 58,85 | 7,22 | 15,84 |
| gefunden: | 59,02 | 7,24 | 15,92 |

20 Wenn diese freie Basenform von Verbindung (II) für die
Umwandlung in die Verbindung (I) eingesetzt wird, läßt
man den im nachfolgenden Beispiel 4 beschriebenen,
vorläufigen Basifizierungsschritt aus. Die Basenform
25 der Verbindung (II) wird direkt cyclisiert, indem man
nach der Arbeitsweise des Beispiels 4 in Xylol gelinde
am Rückfluß kocht.

Beispiel 4

30

5-Ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (I)

Man rührt Methyl-[1-[(2-phenoxyethyl)aminolpropyliden]-
hydrazincarboxylat-Hydrochlorid (II, 655,3 g, 2,17 Mol)
35 heftig mit 4,0 l Methylenchlorid, 2,4 l Wasser und
179 g 50%-iger NaOH (2,24 Mol). Man trennt die Schichten

M/25 251

1

- 5 und trocknet die organische Schicht (K_2CO_3) und
konzentriert dann im Vakuum. Den Rückstand rührt man bei
gelindem Rückfluß 2,5 Stunden in 1,2 l Xylol und kühlt
dann die Lösung ab. Der Feststoff wird auf einem Filter
gesammelt, mit Toluol gespült und an der Luft getrocknet.
10 Der weiße kristalline Feststoff wiegt 89,5 g (76,9%)
und hat einen Schmelzpunkt von 134,5 bis 138°C.

- Eine weitere Reinigung kann auf die folgende Weise
erzielt werden. Ein Teil der Verbindung (I) (171,2 g,
15 0,73 Mol) wird in einer kochenden Lösung von 41,0 g (0,73
Mol) KOH in 3,0 l Wasser aufgelöst. Man behandelt die
Lösung mit Celite-Filterhilfe und Aktivkohle und filtriert.
Das Filtrat wird in einem Eisbad gerührt, und man gibt
37 %-ige HCl (61,0 ml, 0,73 Mol) zu. Der Feststoff wird
20 auf einem Filter gesammelt, mit Wasser gespült und an
der Luft getrocknet, wobei man 166,0 g (Wiedergewinnung
97%) feines, weißes, kristallines Produkt mit Schmelz-
punkt 137,5 bis 138°C erhält.

25

30

35